

## 第2回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議

日時：平成31年2月8日（金）12:40～16:20

場所：東京・AP品川9階 ルームM

参加者：46名（予定）

プログラム	
12:40 開会のあいさつ・来賓紹介	山口清次（島根大学小児科）
12:45 厚労省あいさつ	平子哲夫（母子保健課課長）
12:50 公衆衛生協会あいさつ	北川定謙（公衆衛生協会）
12:55 全国衛生部長会あいさつ	鶴田憲一（全国衛生部長会 会長）
<b>I. マスクリーニングの標準化に向けた研究紹介（13:00～13:50） 座長：大浦敏博</b>	
13:00「患者登録、同意書の統一、使用済み検体の有効利用に向けた研究」	山口清次（島根大学小児科） 公衆衛生協会 助成事業分担事業者
13:20「タンデムマス分析の標準化、新生児スクリーニングの医療経済的評価・情報共有」	但馬 剛（成育医療研究センターNS 研究室長） スクリーニング研究班（厚労科研） 研究代表者
13:40 自由討論（10分）	
<b>II. 各地区の新生児スクリーニングの現状と課題（13:50～14:50） 座長：但馬 剛</b>	
13:50「大分県の新生児スクリーニングの現状と課題」	井原健二（大分大学小児科）
14:10「北海道のタンデムマス（TMS）スクリーニングの現状と課題」	長尾雅悦（北海道医療センター）
14:25「TMSスクリーニングで発見された患者（2014～2016 発見例）のコホート状況」	小林弘典（島根大学小児科）
14:40 自由討論（10分）	
-----休憩（20分）-----（14:50～15:10）	
<b>III. 発見された患者の登録・追跡の方法 座長：山口清次</b>	
15:10「タンデムマス・パイロット研究（1997～2012）で発見された患者の予後調査」	沼倉周彦（山形大学小児科）
15:25「スクリーニングで発見された患者の遺伝子型検索の試みとその意義」	笹井英雄（岐阜大学小児科）
15:40「マスクリーニングで発見された患者のQOL測定について」	福田敬・此村恵子（国立保健医療科学院）
16:00 自由討論（10分）	
16:10 事務連絡	米山克俊（公衆衛生協会）
16:15 閉会のあいさつ（16:20閉会）	山口清次（島根大学小児科）

※本研究は、厚生労働省地域保健総合推進事業費補助金 日本公衆衛生協会(会長 篠崎英夫)助成事業「自治体と協力した新生児スクリーニングの全国ネットワーク化の推進に関する研究」(分担事業者：山口清次)、および全国自治体、全国衛生部長会(鶴田憲一会長)のご協力を得て研究を進めています。

第2回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議（2019.2.8）

参加者と各県の中核的医師

1.各県からの参加医師（＝：今回欠席）

	都道府県名	会議参加者		今年度の中核的医師	
		参加者名	所属	氏名	所属
1	北海道	長尾雅悦	国立病院北海道医療セ	長尾雅悦	国立病院北海道医療セ
2	青森県	＝		中核医を置いていない（弘前大小児科 八木弘子）	
3	岩手県	和田泰格	岩手医大小児科	和田泰格	岩手医大小児科
4	宮城県	大浦敏博	東北大学小児科	市野井那津子	東北大学小児科
5	秋田県	高橋 勉	秋田大学小児科	高橋 勉	秋田大学小児科
6	山形県	沼倉周彦	山形大学小児科	沼倉周彦	山形大学小児科
7	福島県	＝		川崎幸彦	福島県立医大小児科
8	茨城県	＝		鴨田知博	筑波大学小児科
9	栃木県	窪田 満	国立成育医療研究セ	窪田 満	国立成育医療研究セ
10	群馬県	＝		大津義晃	群馬大学小児科
11	埼玉県	味原さや香	埼玉科大小児科	大竹 明	埼玉科大小児科
12	千葉県	高柳正樹	帝京平成大学	高柳正樹	帝京平成大学
13	東京都	窪田 満	国立成育医療研究セ	窪田 満	国立成育医療研究セ
14	神奈川県	室谷浩二	神奈川県立こども医療セ	室谷浩二	神奈川県立こども医療セ
15	新潟県	入月浩美	新潟大学小児科	長崎啓祐	新潟大学小児科
16	富山県	＝		五十嵐 登	富山県立中央病院小児科
17	石川県	久保 実	石川県総合看護専門学校	久保 実	石川県総合看護専門学校
18	福井県	畑 郁江	福井大学小児科	畑 郁江	福井大学小児科
19	山梨県	齋藤朋洋	山梨県立中央病院小児科	齋藤朋洋	山梨県立中央病院小児科
20	長野県	＝		竹内浩一	長野県立こども病院
21	岐阜県	笹井英雄	岐阜大学小児科	深尾敏幸	岐阜大学小児科
22	静岡県	緒方 勤	浜松医大小児科	緒方 勤	浜松医大小児科
23	愛知県	＝		伊藤哲哉	藤田保健衛生大小児科
24	三重県	＝		平山雅浩	三重大学小児科
25	滋賀県	＝		丸尾良浩	滋賀医大小児科
26	京都府	参加者非公開		非公開	
27	大阪府	新宅治夫	大阪市立大小児科	非公式なので公表しない	
28	兵庫県	＝		非公開	
29	奈良県	西久保敏也	奈良県立医大小児科	西久保敏也	奈良県立医大小児科
30	和歌山	利光充彦	和歌山県立医大小児科	利光充彦	和歌山県立医大小児科
31	鳥取県	神崎 晋	鳥取大学小児科	神崎 晋	鳥取大学小児科
32	島根県	小林弘典	島根大学小児科	小林弘典	島根大学小児科
33	岡山県	＝		県としてして指定なし（古城真秀子 岡山医療セ）	

	都道府県名	会議参加者		今年度の中核的医師	
		参加者名	所属	氏名	所属
34	広島県	香川礼子	広島大学小児科	香川礼子	広島大学小児科
35	山口県	守分 正	国立岩国医療センター	守分 正	国立岩国医療センター
36	徳島県	岡田朝美	徳島大学小児科	小谷裕美子	徳島大学小児科
37	香川県	伊藤道徳	四国こどもとおとなの医療セ	伊藤道徳	四国こどもとおとなの医療セ
38	愛媛県	=		井上博晴	愛媛県立中央病院新生児内科
39	高知県	荒木まり子	高知大学小児科	荒木まり子	高知大学小児科
40	福岡県	廣瀬伸一	福岡大学小児科	廣瀬伸一	福岡大学小児科
41	佐賀県	渡邊順子	久留米大小児科	渡邊順子	久留米大小児科
42	長崎県	伊達木澄人	長崎大学小児科	伊達木澄人	長崎大学小児科
43	熊本県	=		中村公俊	熊本大学小児科
44	大分県	井原健二	大分大学小児科	井原健二	大分大学小児科
45	宮崎県	=		澤田浩武	宮崎大学小児科
46	鹿児島	丸山慎介	鹿児島大小児科	丸山慎介	鹿児島大小児科
47	沖縄県	知念安紹	琉球大学小児科	知念安紹	琉球大学小児科

## 2.研究協力者

鶴田憲一	静岡県理事（全国衛生部長）
但馬 剛	成育医療研究センター

## 3.厚労省

平子哲夫	厚労省母子保健課課長
梅木和宣	厚労省母子保健課課長補佐

## 4.公衆衛生協会

北川定謙	公衆衛生協会名誉会長
米山克俊	公衆衛生協会総務課長

## 5.その他

福田 敬	国立保健医療科学院
此村恵子	国立保健医療科学院
盛一享徳	成育医療研究センター
青木菊麿	恩賜財団母子愛育会
大和田操	東京都予防医学協会
川口耕一	NPO法人TMS普及協会東京オフィス

## 6.研究班事務局

山口清次	島根大学小児科
古居みどり	島根大学小児科、書記

## 各自治体の新生児スクリーニングの現状と課題（中核医師を対象としたアンケート）

	都道府県	2017 出生数	発見 患者	診断・治療上の問題点	自由意見・連絡協議会活動 (患者登録、追跡体制、全国レベル会議開催等)
1	北海道	34,040	5	・CPT2 欠損症の新指標について ・カルニチン欠損症の要再検査数が多い	
2	青森県	8,035	1	・「先天性副腎過形成症」の精密検査：東北大学病院へのコンサルト	
3	岩手県	8,175	1	先天代謝異常症の相談先の確立を望む	患者登録は、紙媒体ではなく、全症例オンライン登録が理想
4	宮城県	16,648	0		
5	秋田県	5,396	1	診断例は里帰り分娩、他県へ紹介	・「先天性代謝異常検査等専門部会」開催（秋田・岩手共同）
6	山形県	7,259	1	・最終診断確認時期が MS2-3 か月後と早い ・長期フォロー体制がない	・長期追跡や研究への同意は重要で必須 ・実施には全国共通で行うことが必要 ・行政からある程度強制力のある通達を望ましい ・母子保健技術研修会開催
7	福島県	13,217	4		・検査前（産科）の精度アップ（適切な時期の採血と速やかな検体の郵送）、速やかな精検受診について ・新生児マススクリーニング保護者向け説明書
8	茨城県	20,431	1		
9	栃木県	14,029	0	・偽陽性者数のみならず、再検査数、精検数、要精検児の追跡、確定診断の結果の共有を検討中 ・HPLC 法を要領から削除	
10	群馬県	13,279	1		
11	埼玉県	53,069	9	・C5-OH の偽陽性、偽陰性 ・GA2 診断の難しさ ・Y435C は全て軽症型 PPA となるか？	・NBS でビオチニダーゼ欠損は C5-OH では新生児期には引っかけられないことの周知徹底 ・自治体によっては、まだアドバイスのできる医師がいない地域もある。精検担当医師のしっかりしたネットワークを作るべき
12	千葉県	44,054	5	・CPT2 判定基準について ・LSD 等オプションスクリーニングの進捗について	・新生児スクリーニングのシンポジウム開催（千葉地方会）
13	東京都	108,990	9	・シトルリン欠損症：初回検査時にシトルリン、Phe 軽度高値 ・MCCD：2 例のうち 1 例は、同胞例。ろ紙血二次検査や尿中有機酸分析による化学診断が困難であった。遺伝子解析で診断に至った ・VLCAD：うち 2 例はカットオフ値ぎりぎりの値 ・カルニチン欠乏症：同胞例。本症は東京都では TMS 対象疾患外であるため、出生医療機関に検査結果の情報を提供した	診断上の課題：基本的に遺伝子異常検索が必要。MCCD でも、尿中有機酸分析の結果いかんにかかわらず、遺伝子解析が有用 ・TMS 体制のいわゆる二次対象疾患等の取り扱いの協議 ・行政主導の追跡調査体制の検討 ・来年度の連絡協議会の設立予定
14	神奈川県	68,131	7		
15	新潟県	14,967	1		
16	富山県	7,178	2	VLCAD 欠損症：遺伝子診断、極めて軽症例。発熱時にも CK 上昇なし。このようなケースのフォローの在り方	・連絡協議会議題：TM データの医療現場への情報還元が必要 ・講演会開催「命を救うマススクリーニング」窪田先生（成育セ）
17	石川県	8,696	2	・甲状腺機能低下症の追跡期間（5 年？）高 TSH 血症と一過性機能低下症の鑑別 ・スクリーニング対象疾患の追加について：LSD や SMA など ・CAH のカットオフ値 ・研修会（講演）年 1 回実施	
18	福井県	5,856	1	PKU 古典型、BH4 反応性なし	・大学以外の医師（小児科、産科とも）が、患者の診断、治療状況を知る機会が少ないため、疾患の認知度が低い ・研修会や報告、啓発活動の機会が望ましい
19	山梨県	5,705	0	HbA1c のように、アシルカルニチン分析値の標準化は可能なのか？	アドバイザー依頼：窪田先生（成育セ）疑問点が解消され、システムも円滑になった
20	長野県	14,519	2	メチルマロン酸血症の児の離乳食での蛋白制限が手探り状態で難しい	いわゆる二次疾患の取扱（二次疾患を対象とするか）について再度議論となった
21	岐阜県	14,039	1	2 次検査できる検査施設との契約によって偽陽性例を減らすこと	・新生児、妊婦への抗生剤使用と C5 偽陽性 ・NBS は公的事業であり、発見された症例の登録・追跡システムが必要
22	静岡県	26,261	7		検査機関（各都道府県）の正常値の標準化は難しいかもしれないが、各地域でバラバラの基準を用いることも避けたい
23	愛知県	62,436	12		検体提出日齢など
24	三重県	12,663	6		
25	滋賀県	11,598			
26	京都府 京都市	18,521	0	・実施主体が京都府、京都市の 2 箇所 ・中核医は置いていない ・精密検査の公費負担を実施。請求書類と精密検査結果を育成推進課に同時に提出 ・中核医療機関は市内 5 医療機関が、中核医師の役割の一部（精密検査結果の取りまとめ）は育成推進課が担っている ・陽性児の相談については、特定の医師に集中せず各医療機関の医師に依頼	

	都道府県	2017 出生数	発見 患者	診断・治療上の問題点	自由意見・連絡協議会活動 (患者登録、追跡体制、全国レベル会議開催等)
27	大阪府	66,602	9	・ガラクトース血症のスクリーニングについて ・新しい対象疾患 (LSD、免疫不全、メンケス病など) の組み入れ ・同意書の統一 (残ろ紙の使用を含む) ・ガラクトース血症の取り扱い ・検査機関、判定医師を学会認定にしようか	・事業を自治体から国の事業にもどす ・自治体担当者は配置後1年以内に講習会参加を
28	兵庫県	41,605	8	・発症後診断例: OTC 欠損症計 2 名、CPT1 欠損発症後 1 名 ・ガラクトース高値例、C14:1 高値例が多かったが、2017 年は減った ・オラベネム内服の児で C3 低下例	Fabry、Pomp のスクリーニング実施の可能性
29	奈良県	8,965	3		
30	和歌山	6,464	1		
31	鳥取県	4,310	0		
32	島根県	5,109	0		新生児スクリーニング講習会 (第 2 回) を開催
33	岡山県	14,910			
34	広島県	22,150	7	古典型 PKU (1); 軽症 HPA (2); 軽症 PPA (1); 全身性カルニチン欠乏症 (2) 転居のため他府県へ情報提供	
35	山口県	9,455	0	・カルニチン代謝に影響のある抗生剤を使用している施設で再検が多かった。抗生剤予防投与中止、変更をパンフレットで注意喚起。その結果、本年は再検査症例が激減 ・早産児の 17 OHP 高値: 県で基準値を作成して早期精査を行う方針	・新生児スクリーニングの標準化は検査方法などでは行わすべき ・検査項目に関しては、標準化の名のもとに一部自治体の先進的な試みをなくすと、システムが後退する危惧あり ・一部で Fabry 病スクリーニングが行われているが、一部の病院だけでやるのには問題あり、全県的に拡大するのかどうか検討必要 ・OTC 欠損症スクリーニングの受け入れ。今年には症例がなかったため討議できず
36	徳島県	5,182	0		
37	香川県	7,387	2	PCCB 遺伝子 Y435C 変異の PPA: エルカルチン投与により経過観察中	・即精査時の対応、追跡調査の方法について: 保健所から検査機関に取りまとめ変更 ・研修会開催「新生児マス・スクリーニングにおける早期発見・早期治療の重要性について」(医療機関、市町の保健所母子保健担当者向け)
38	愛媛県	9,569	0		
39	高知県	4,837	0		
40	福岡県	43,438	集計中	・2015 年度までしか集計が終了していない (福岡県は種々の施設で独自に確定診断を行っており、集計に時間を要する) ・再検、再々検での緊急度を明らかにして欲しいと産科サイドから依頼事例あり	・保存検体の使用依頼への対応が問題 (たとえば突然死乳児例など): 倫理、検体ろ紙の所有権の問題などがある (連絡協議会の議題) ・確定診断調査に非協力施設の対応 ・検査機関からの実施状況報告 ・精査対応可能な医療機関の調査結果について ・陽性者が出た場合の行政の関与について ・新しい新生児スクリーニング検査について
41	佐賀県	6,743	1		・精査、再検機関はある程度は近医で行えるかもしれない。その後のフォローアップは専門医施設へ一度は紹介すべき。実際に患者さんを診てフォローアップした経験の有無は重要 ・検査、支援体制の確認
42	長崎県	10,558	4	母体ビタミン B12 欠乏症より出生した児 (1)	
43	熊本県	14,657	2		
44	大分県	8,658	1	診断例は兄弟児も同疾患で治療中 (スクリーニング検査で発見)	・母乳推進の、ある産科施設から比較的多くの疑陽性例 (長鎖脂肪酸の上昇)。体重減少が 10% 近くになるほどの母乳推進 (人工乳制限) は異化更新があり、危険であると思うが、自治体からの介入、指導は特になし ・このネットワーク会議から何らかの提案が出せないでしょうか?
45	宮崎県	8,797	2	重症プロピオン酸血症 (1): 熊本大学へ緊急へり搬送	・新規スクリーニング (ADA 欠損症、ALD、TREC、ライソゾーム病) を検討中。2019 年度から一部有料化の導入を検討
46	鹿児島	13,209	1	食事療法に関する情報が少なく指導に困ることがある	
47	沖縄県	16,217	3	・母が全身カルニチン欠乏症 (1 名): カルニチン投与しても遊離カルニチン上昇しない場合の対応は? ・診断: VLCAD 欠損: 酵素活性で判断 (不十分かもしれませんが) あるいは一般生化学検査等で食事制限の要否を判断できないか?	・「二次スクリーニングにおける血清 MS/MS データの標準化」を議題に ・次世代担当者の育成 (10 年間で少なくとも 1 名)
	計	946,014	123	(←患者数は、44 都道府県のデータ)	

## 自治体と協力した新生児スクリーニングの 全国ネットワーク化の推進に関する研究

島根大学小児科特任教授  
山口清次

(協力) 但馬剛(国立成育医療研究センター新生児スクリーニング室長)  
新宅治夫(大阪市立大学小児科教授)  
深尾敏幸(岐阜大学小児病態学教授)  
小林弘典(島根大学小児科助教)  
森岡久尚、鶴田憲一(全国衛生部長会)

1

## 研究背景と目的

### 研究背景

- 対象疾患は希少疾患である(数万~数十万人に一人)
- 都道府県単位では、事業の評価、患者の把握、あるいは新しい情報の共有が困難である

### 目的

- 自治体間の情報交換、スクリーニングの新情報の共有、発見された患者登録追跡体制を構築する
- 自治体の枠を超えた「全国ネットワーク」によって、新生児スクリーニングの標準化・効率化をはかる

2

## 本年度の研究

- ICフォームの統一化の検討  
患者情報の範囲  
内容の範囲  
登録追跡の同意
- 使用済み血液ろ紙の有効活用の検討  
検体保存の在り方  
活用のルール
- 希少疾患情報の他分野との連携  
患者登録・情報の扱い

3

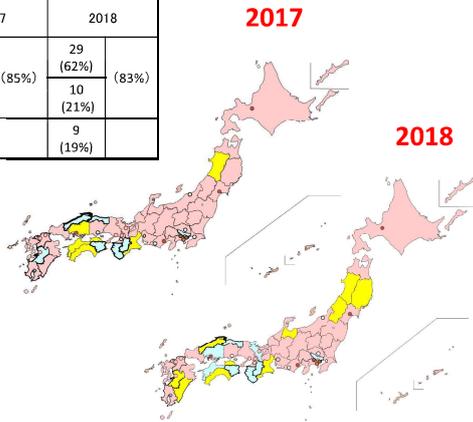
## これまでの研究経緯と本年度の研究

<b>平成27年度</b> 1. 各自治体における事業の実態調査 2. 自治体の患者登録に対する意識調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>検査費用、患者把握状況、新生児スクリーニング連絡協議会などの点で、自治体による温度差</li> <li>自治体としては慎重姿勢の傾向</li> </ul>
<b>平成28年度</b> 1. 成人PKU85名の実態調査 2. 患者の登録追跡体制について調査 主治医(小児科医)、患者家族会の意見	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人後も継続的な治療の重要性を確認。長期追跡の意義が確認された</li> <li>90%以上が患者登録体制の重要性を認識</li> <li>患者追跡体制による情報フィードバックを強く希望</li> </ul>
<b>平成29年度</b> (1) 新生児スクリーニング連絡協議会の調査 (2) 各自治体の中核医師を対象:連絡協議会活動状況、患者登録・長期追跡体制 (3) 「第1回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」の開催	<ul style="list-style-type: none"> <li>連絡協議会設置している自治体は34/47(72%)</li> <li>中核医師の90%以上が患者の全数登録を支持</li> <li>全国の情報共有、情報フィードバックを強く希望</li> </ul>
<b>平成30年度(本年度)</b> (1) 新生児スクリーニングの標準化(NBS説明文書の統一の試み) a. 文書に入れるべき内容、b. 患者登録の同意、c. 検査済み検体の有効利用等について意向調査 (2) 「第1回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」の開催	

4

### 新生児スクリーニング連絡協議会

連絡協議会	2017		2018	
あり	34 (72%)	(85%)	29 (62%)	(83%)
代替会議	6 (13%)		10 (21%)	
なし	7 (15%)		9 (19%)	



## TMSスクリーニングで発見された患者数と自治体 (2016~2017年度)

年間発見患者数	自治体数	
	2016	2017
12~15	1	1
9~10	1	3
7~8	1	4
6	3	1
5	1	2
4	7	2
3	3	2
2	11	6
1	7	13
0	12	10

年間3人以下 31自治体  
ゼロだった 10自治体

## 研究方法

- 新生児スクリーニングの説明書の標準化  
各自治体で使用している説明書の記載内容
- 使用済み血液ろ紙の研究利用について
- 自治体レベルの患者追跡状況
- 第2回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議  
2019年2月8日(金)開催(東京)

7

## 結果

説明と同意書の標準化について (1)

統一した説明書の利用 (自治体回答N=62)

あれば利用したい	54 (87%)
現時点では、不要または保留	8 (13%)

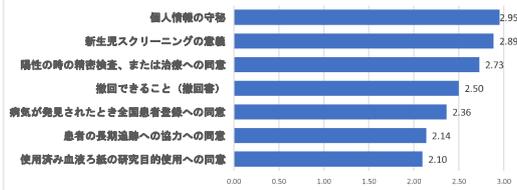
説明書の統一 (中核的医師回答N=43)

全国統一すべき	16 (37%)	100%
ある程度統一すべき	27 (63%)	
必要なし	0	

8

## 説明と同意書の標準化について (2)

### 説明同意書 (IC) に記載すべき事項の優先度 (中核的医師の意見)



9

## 使用済み血液ろ紙の目的外使用 (1)

### 使用済み血液ろ紙使用の説明書への記載 (自治体からの回答N=65)

記載してある	17 (26%)
記載なし	48 (74%)

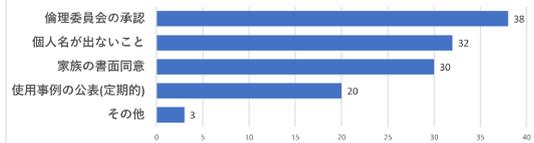
### 使用済み血液ろ紙の使用 (中核的医師からの回答N=45)

条件付きで利用可	37 (82%)
匿名なら利用可	6 (13%)
利用は不可	2

10

## 使用済み血液ろ紙の目的外使用 (2)

### 使用済み血液ろ紙を活用するとき必要なこと (中核医師複数回答)



11

## 結果

### 自治体レベルの患者把握状況

#### 自治体レベルでの患者追跡について (N=62)

患者追跡している	24 (39%)
説明書に記載	8
記載はない	16
患者追跡していない	38 (61%)

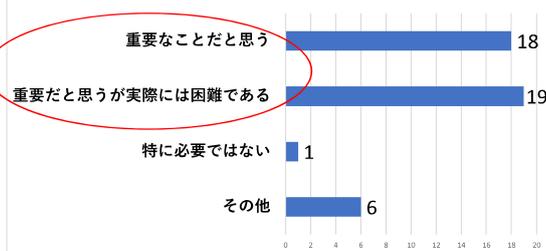
#### 自治体と検査機関との診断名の情報共有 (N=58)

共有している	41 (71%)
共有していない	17 (29%)

12

## 中核的医師の意見調査

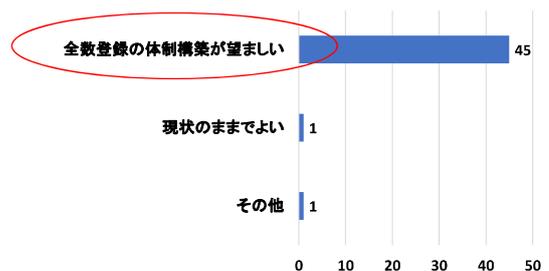
### NBSで発見された患者の長期追跡 (回答=44)



13

## 中核医師の意見

### 全国横断的な患者登録体制について (回答=47)



14

## 自治体のアンケート

### 全国的な患者登録体制の構築について (回答=44)



15

## 結論

1. 新生児スクリーニング対象疾患は稀少疾患であり、全国ネットワークによる情報共有体制による標準化を検討した
2. 説明と同意書の統一については、多くの中核的医師が賛同している。最低限の内容を検討する必要がある
3. 使用済み血液ろ紙の活用についても大部分の中核的医師は必要性を理解している。ルール作りが必要である
4. 医療機関、自治体、検査機関の間の患者情報の共有は、各自治体間でバラバラである。各自治体で検討すべき課題である。
5. 患者登録追跡の体制は、中核医師、自治体担当者の多くが必要であると考えている
6. その際、患者情報は中央に置くべきであるとする医師が多いことが分かった。情報の内容、保存、扱い方が検討課題である

各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の  
全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究

## タンデムマス分析の標準化 新生児スクリーニングの医療経済的評価 - 情報共有 -

協力事業者： 但馬 剛  
(国立成育医療研究センター 研究所 マスクリーニング研究室)

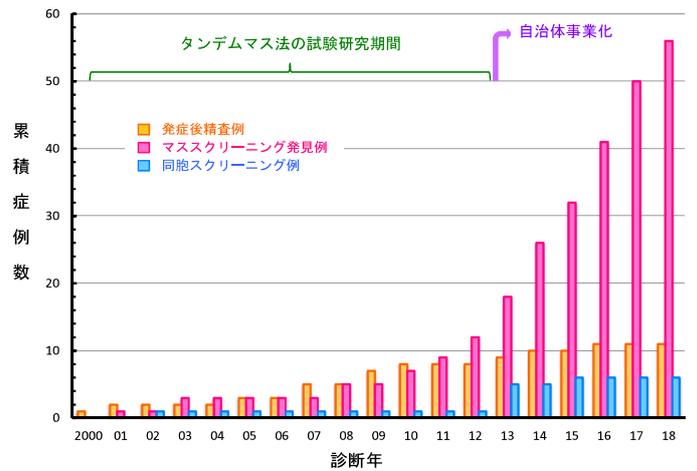
## 新生児マススクリーニング検査に関する 疫学的・医療経済学的研究

研究代表者： 但馬 剛  
(国立成育医療研究センター 研究所 マスクリーニング研究室・室長)

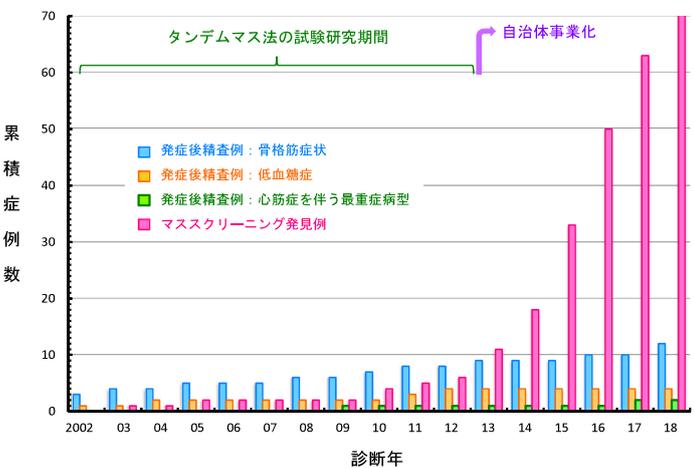
### CPT2 欠損症マススクリーニング実現までの経緯

1973	DiMauro (伊)	CPT2 欠損症の初報告 (最初の脂肪酸代謝異常症)
1990	Millington (米)	タンデムマス法による新生児マススクリーニング (MS/MS-NBS) の可能性を報告
1997	福井	MS/MS-NBS 試験研究を開始
2004	福井・広島・徳島	CPT2 欠損症を試験研究対象に追加 (指標 A = C16 & C18:1)
2004	徳島	試験研究で最初の CPT2 欠損症例を発見
2005		MS/MS-NBS に関する厚労科学研究班 (山口班) が発足
2010	広島	指標 A で発見されずに急性発症した CPT2 欠損症例を診断
2011		指標 B = (C16 + C18:1)/C2 & C16 による試験研究を開始
2012 ~		MS/MS-NBS が自治体事業へ移行 * CPT2 欠損症は母子保健課長通知の「対象疾患」に含まれず
2017		CPT2 欠損症の対象疾患への追加に関する母子保健課長通知
2018 ~		指標 C = (C16 + C18:1)/C2 & C14/C3 (各 99.9%ile 以上) による全自治体でのスクリーニングを開始

### MCAD 欠損症：酵素診断症例数の推移



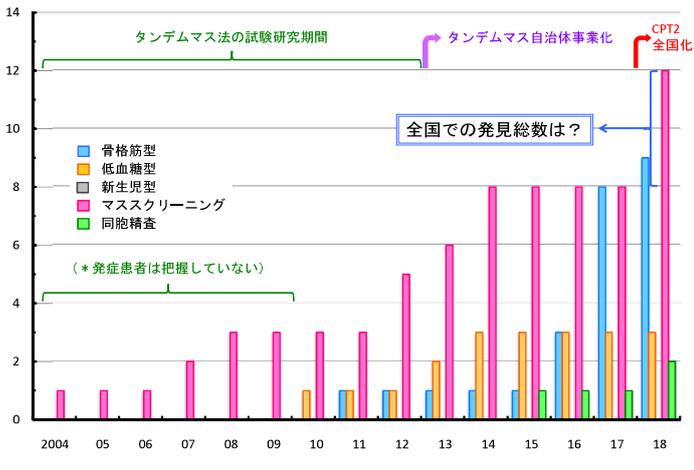
### VLCAD 欠損症：酵素診断症例数の推移



### 先天代謝異常症が判明した乳幼児急死例

症例	新生児マススクリーニング	発症年齢	発症形態・前駆症状	転帰	診断	備考
1	三頭酵素欠損症疑い	8m	インフルエンザ	急死(当日)	CPT2	再頻血で正常化→精査せず 対象疾患外→精査せず
2	CPT2 欠損症疑い	8m	発熱	急死(経過不詳)	CPT2	
3	タンデムマス未開始	3d	チアノーゼ 低体温	急死(翌日)	CPT2	
4	タンデムマス未開始	1m	なし	睡眠中に死亡	VLCAD	
5	タンデムマス未開始	4m	感冒症状	急死(数日後)	CPT2	
6	タンデムマス未開始	6m	感冒症状	急死(数日後)	CPT2	
7	タンデムマス未開始	8m	不詳	急死(経過不詳)	MCAD	
8	タンデムマス未開始	9m	発熱 下痢	急死(翌日)	CPT2	
9	タンデムマス未開始	9m	不詳	急死(経過不詳)	GA2	
10	タンデムマス未開始	11m	感冒症状	急死(当日)	CPT2	
11	タンデムマス未開始	1y1m	発熱	急死(経過不詳)	CPT2	
12	タンデムマス未開始	1y1m	低血糖 けいれん	急死(6日後)	CPT2	
13	タンデムマス未開始	1y5m	意識障害 けいれん	急死(経過不詳)	VLCAD	
14	タンデムマス未開始	1y8m	不詳	急死(経過不詳)	MCAD	
15	タンデムマス未開始	不詳	Reye 様症状	急死(経過不詳)	CPT2	
16	タンデムマス未開始	不詳	インフルエンザ	急死(数日後)	CPT2	
17	タンデムマス未開始	不詳	不詳	急死(経過不詳)	CPT2	
18	タンデムマス未開始	不詳	不詳	急死(経過不詳)	CPT2	双胎例

### CPT2 欠損症：診断症例数の推移



### CPT2 欠損症マススクリーニング陽性例の診断結果

NBS 陽性例 (A~E: 次回での区分)	CPT2 活性 (%)	脂肪酸代謝能 (%)		CPT2 遺伝子解析	
		d <sub>2</sub> /d <sub>3</sub> :C16	d <sub>2</sub> :C14/d <sub>3</sub> :C16	アレル 1	アレル 2
(A) 罹患者 N-1 死亡	未検	4.4	4.8	p.R151W	p.F383Y
(A) 罹患者 N-2 CK↑	12.1	未検		p.F383Y	p.F383Y
(A) 罹患者 N-3 筋症状	未検	2.1	3.3	p.E174K	p.F383Y
(A) 罹患者 N-4 死亡	7.8	未検		p.W374*	p.F383Y
(A) 罹患者 N-5 筋症状	未検	7.7	4.4	p.F383Y	p.R477W
(A) 罹患者 N-6 低血糖	未検	2.7	3.3	p.E174K	p.F383Y
(A) 罹患者 N-7 筋症状	未検	8.3	4.4	p.P504L	p.V605L
(A) 罹患者 N-8 無症状	27.9	6.5	6.2	p.E174K	p.V605L
(A) 罹患者 N-9 無症状				p.E174K	p.R219Q
(C) 保因者 N-10	31.8	26.0	21.2	p.T509A	変異なし
(C) 保因者 N-11	70.8	未検		p.E545A	変異なし
(C) 保因者相当 (n=5)	51.3 - 59.1 (n=3)	46.0, 47.8 (n=2)	52.0, 67.4 (n=2)	CPT2 変異なし (n=4) CACT 変異なし (n=3)	
(D, E) 偽陽性 (n=12)	78.1 - 152.7 (n=7)	67.0 - 174.9 (n=6)	99.3 - 195.6 (n=6)	CPT2 変異なし (n=3) CACT 変異なし (n=3)	

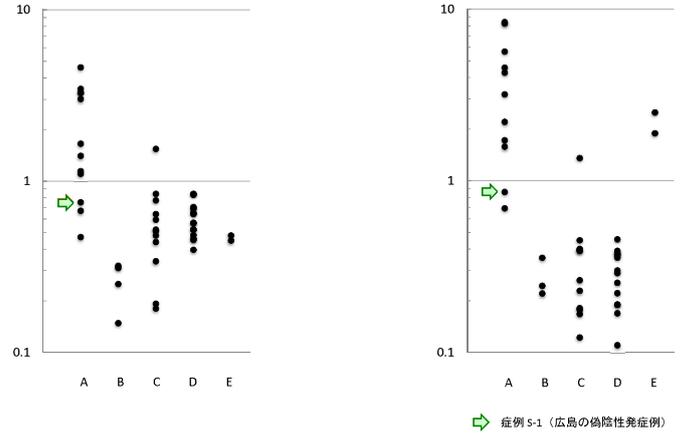
## 発症後に CPT2 欠損症が疑われた症例の診断結果

NBS 正常の発症患者 (A~E: 次図での区分) (A) 低血糖型 S-1	CPT2 活性 (%)	脂肪酸代謝能 (%)		CPT2 遺伝子解析	
		d <sub>3</sub> C2/d <sub>3</sub> C16	d <sub>3</sub> C14/d <sub>3</sub> C16	アレル 1	アレル 2
(B) 骨格筋型 S-2	16.2	未検	4.0	p.R161W	p.F383Y
(B) 骨格筋型 S-3	9.5	未検		p.F383Y	p.R560W
(B) 骨格筋型 S-4	15.5	未検		p.R560W	p.V605L
(B) 骨格筋型 S-5	8.1	41.9	33.3	p.S113L	p.E645*
<b>NBS 未検の発症患者</b>					
低血糖型 S-6	6.6	未検		p.R151W	p.R151W
低血糖型 S-7	未検			p.F383Y	p.Q449*
骨格筋型 S-8	17.3	9.4	4.4	p.Q105*	p.R631C
骨格筋型 S-9	2.8	未検		p.F383Y	p.E527K
骨格筋型 S-10	18.4	未検		p.S113L	p.M214T
骨格筋型 S-11	14.7	未検		p.S122F	p.P504L
<b>保因者?</b>					
(C) 急性脳症 S-12	45.2	未検		p.S122F	変異なし
CK 著増 S-13	50.5	未検		p.S122F	変異なし
(C) CK 著増 S-14	48.7	未検		p.S122F	変異なし

## 新旧スクリーニング指標値の分布

(C16 + C18:1)/C2

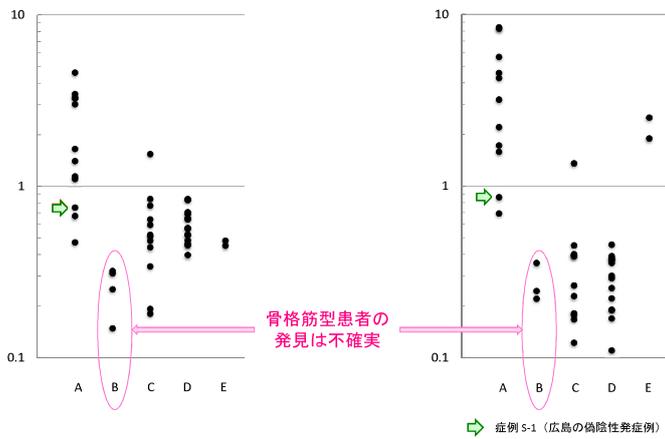
C14/C3



## 新旧スクリーニング指標値の分布

(C16 + C18:1)/C2

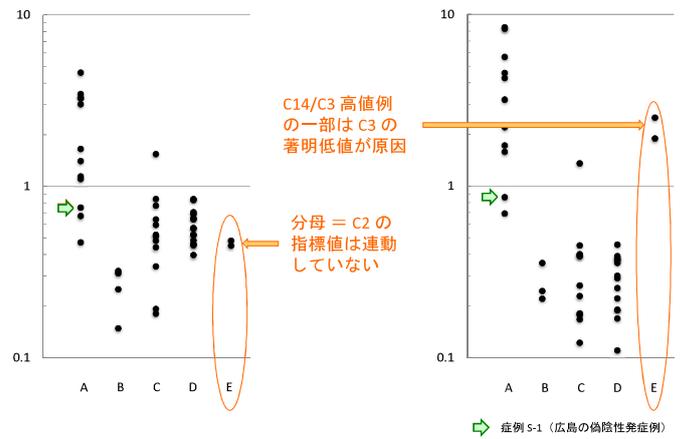
C14/C3



## 新旧スクリーニング指標値の分布

(C16 + C18:1)/C2

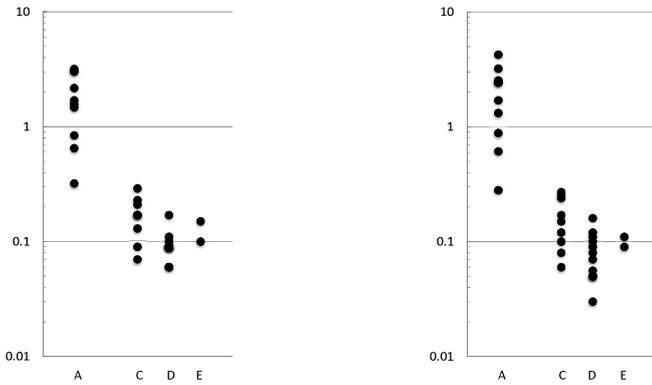
C14/C3



## スクリーニング陽性後初回精査時の血清指標値

C16 (μM)

C18:1 (μM)



## スクリーニング指標に関する論点

(C16 + C18:1)/C2 & C14/C3 によるマススクリーニングでは

- 骨格筋型相当の罹患者を確実に発見することは困難
- (C16 + C18:1)/C2 & C16 に比べて偽陽性率を低減できるが、比だけを指標としているため、分母 C3 の著しい低値による偽陽性が生じうる



- 精査初診時の血清アシルカルニチン分析が有用:  
C16, C18:1 が罹患者と非罹患者でよく分離する

日本小児科学会雑誌 123巻3号 444-448 (2019年)

## 日本マススクリーニング学会推薦総説

タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わった  
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症

国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室

但馬 剛

### 要旨

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) は、空腹時のエネルギー源となる長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ取り込んで、β酸化経路へ長鎖アシル CoA を基質として供給する「カルニチン回路」を構成する酵素である。CPT2 欠損症の臨床像は、1) 横紋肌溶解症などを繰り返す骨格筋型、2) 低ケトン性低血糖症から Reye 機転症や脳死に至りうる低血糖型、3) 出生後早期から心筋症を伴って重篤な経過をたどる新生児型の3病型に分類される。欧米では骨格筋型が大半を占めるのに対し、日本では低血糖型の発症による乳幼児の急死例が少なからず確認され、新生児マススクリーニングによる予防が期待されながらも、指標設定の難しさから見過し例が多かったため、2014年度から全国実施された「タンデムマス法」の導入に際しては、正規の対象疾患とすることが見送られていた。その後、発症患者データの検討から、(C16 + C18:1)/C2 と C14/C3 の2指標をカットオフ 99.9パーセンタイルで併用することによって、高い感度・特異度でのスクリーニングが可能となり、これを受けて2018年度から CPT2 欠損症が対象疾患に追加された。今後の課題として、発症例の情報を集約・追跡するための仕組みを構築し、急死や重症障害などの防止効果を検証することが求められる。

キーワード: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2, 脂肪酸代謝異常症, 低血糖症, 横紋肌溶解症, 乳幼児突然死

## CPT2欠損症の診療に関わっておられる方へ -危険な急性発症を防ぐために-

### 目次

- カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2)欠損症ってどんな病気?
- 脂肪酸代謝異常症? エネルギー不足?
- CPT2欠損症と突然死の報告
- CPT2欠損症における突然死を予防するためには
- CPT2欠損症の具体的な対応例
- CPT2欠損症の診断・治療や管理に迷ったら



平成30年度成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業)  
「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」





## 大分県の新児スクリーニングの現状と課題

大分大学医学部 小児科学講座

井原健二

e-mail: k-ihara@oita-u.ac.jp



おんせん県おおいた

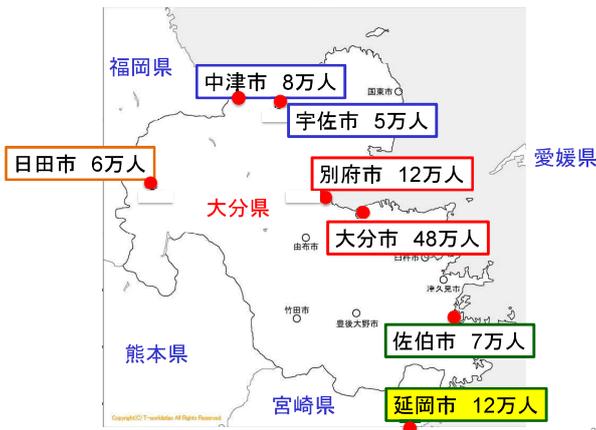
## 大分県の主な市の人口動態統計

(平成29年10月～平成30年9月)

地区	総数(概数)	出生	死亡	人口増減
合計	114万	8,393	14,610	-8,910
大分市	中部 48万	4,088	4,419	-424
別府市	中部 12万	803	1,588	-837
中津市	北部 8万	671	1,058	-378
佐伯市	南部 7万	380	1,087	-1,085
日田市	西部 6万	453	1,003	-1,044
宇佐市	北部 5万	361	873	-641

(人口5万人以上の市のみ)

大分県の主な市



## 大分県の新児タンデムマス マススクリーニング検査体制

- ◆ タンデムマス法追加導入：2014年4月（全国で最後から2番目）
- ◆ 検査センター：アルメイダ病院（大分市医師会病院）内  
検査センター
- ◆ 精密検査指定医療機関：アルメイダ病院小児科（大分市）受診  
⇒ アルメイダ病院検査センター 再検  
⇒ 血清アシルカルニチン分析 ⇒ 島根大学など  
⇒ 尿GC/MS ⇒ 島根大学、SRLなど
- ◆ フォローアップ病院：大分大学小児科を中心に

## 最近3年間の結果

### > 期間

2014年4月1日～2017年3月31日(3年間)

### > 検体

大分県内の医療機関から提出された

29,961人分の新生児マススクリーニング検体

### > 陽性精査症例

脂肪酸代謝異常の疑いで精査となった症例

(一次対象疾患と二次対象疾患の計9疾患)

## 結果

総数：29,961人

	疾患	陽性	偽陽性	国内発見頻度 (2010年時点)
一次対象疾患	MCAD欠損症	1	1	1:12万
	VLCAD欠損症	2	5	1:13万
	三頭酵素欠損症	0	0	-
	CPT1欠損症	0	0	1:32万
	CPT2欠損症	0	0	1:26万
二次対象疾患	トランスロカーゼ欠損症	0	0	-
	全身性カルニチン欠乏症	1	0	1:26万
	グルタル酸血症2型	0	0	1:32万
	SCHAD欠損症	0	0	1:120万

## その後のフォローアップ

MCAD欠損症 (1例)、VLCAD欠損症 (2例：きょうだい)

日田市在住 (西地区)

→ 久留米大学 渡辺順子先生にご依頼

全身性カルニチン欠乏症 (1例)

別府市在住 (中地区)

→ 大分大学で精査

→ 別府医療センター

古賀先生と井原 (外来)



## 新生児発症 尿素サイクル異常症

### シトルリン血症1型 (女児) (大分市在住)

周産期異常なし。

日齢3：活気不良のため大分県立病院NICU入院

NH<sub>3</sub> >500 μg/dlと高値

同日：九州大学病院PICUへリ搬送、CHDFを開始。

日齢19：CHDFを離脱し一般病床へ。

2生月：大分大学医学部附属病院へ転院、その後退院  
外来治療継続

7生月：九州大学病院小児外科で生体肝移植を施行した。

## 新生児発症 尿素サイクル異常症

### 古典型OTC欠損症（男児）（別府市在住）

日齢4：活気不良のため別府医療センターNICU入院

$\text{NH}_3 > 844 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、

オロト酸高値（島根大学小林先生ご依頼）

同日：大分大学医学部附属病院ICUへ搬送、

CHDFを開始。（熊本大学小児科のご指導のもと）

日齢12：CHDFを離脱し小児科病床へ。

1生月：退院、大分大学小児科で外来治療継続

3生月：熊本大学病院移植外科を受診

8生月：今後生体肝移植を予定（熊本大学）

9

大分県の4地域に7大学医局が関わっている

地区	中核市	拠点病院	大学医局（主）	高次医療の流れ <sup>10)</sup>
北部 約20万人	中津市 宇佐市	中津市民病院	←大分大学 (最近まで福岡大学)	大分大学へ (福岡大学、 北九州市)
西部 約10万人	日田市	日田済生会病院	←久留米大学 (最近まで大分大学)	久留米大学へ (大分大学へ)
中部と近隣 約80万人	大分市 別府市 大分市 由布市	大分県立病院 別府医療センター 大分こども病院 大分大学	←九州大学 ←九州大学 ←久留米大学 = 大分大学	九州大学 or 大分大学 or 久留米大学 or 県外
南部 約20万人	佐伯市 延岡市	西田病院（私立） 宮崎県立延岡病院	←大分大学 ←熊本大学	大分大学 熊本大学 or 宮崎大学 or 大分大学

## 大分県の新生児マススクリーニング診療体制

### 現状と課題

#### 現状

- ・ 大分県内に診療の基幹となる病院（大学）が長期不在であった
  - 行政（大分県）中心の積極的な取り組み
  - 多様性のある専門診療の連携が可能
- ・ 小児科医会と産婦人科医会の密な連携
  - 周産期の医療連携がスムーズ

#### 課題

- ・ 新しい取り組み（臨床研究）にややハードルあり
- ・ 九州内大学間の診療連携体制の継続性
- ・ 若手育成の必要性

11

# 北海道地区のTMSスクリーニングの現状と課題

国立病院機構北海道医療センター  
長尾 雅悦

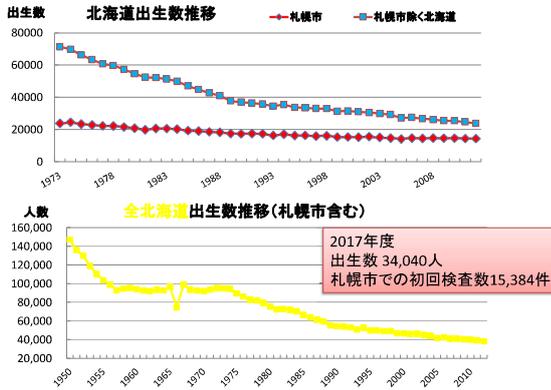
## <検査機関>

- 札幌市衛生研究所
- 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター

北海道 人口 538万人  
札幌195万、旭川市34万、函館市26万、帯広市17万、釧路17万、北見12万



## 出生数の推移



## 札幌市2016年度までの検査成績

対象疾患	精査数	患者数
PKU/HPA	40	8/15
MSUD	5	1
HCY	33	0
Citrin/CTLN1	13	1/0
MMA/PA	10	0/8
IVA	1	0
MCC, MCG, HMG, MGCA	9	2
GA2	8	2
MCAD	4	4
VLCAD	4	2
CUD	4	3
CPT-1	1	0

## 札幌市2017年度の実施状況

- 検査件数
  - 15,843人 (初回受付数)
- 精密検査数 (アミノ酸、アシルカルニチン、ガラクトース)
  - 計13人
  - 内訳
    - PKU疑 1人 → PTSP欠損症
    - シトリン/シトルリン血症疑 2人 → CTLN1(軽症型)
    - ホモシスチン尿症疑 1人 → MAT欠損症
    - メチルマロン酸/プロピオン酸血症疑 1人 → 長軽症型プロピオン酸血症
    - MCADD疑い 2人 → MCAD欠損症
    - CO低値 1人 → Epimerase欠損症、門脈体循環シャント、肝血管腫
    - ガラクトース血症疑 3人 → MCAD欠損症

## 北海道の実施状況 (2017年)

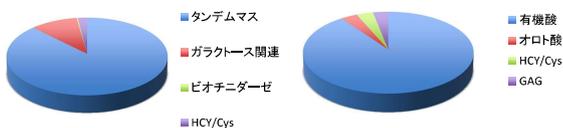
- 検査件数
  - 19,832人 (初回受付数)
- 精密検査数
  - アミノ酸、アシルカルニチン 計4人
 

検査項目	精密検査数	患者数
C5-OH	1	0
Cit	2	1(軽症型CTLN1)
C8	1	0(フォロー中)
  - ガラクトース 計2人
    - ・ 門脈大循環シャント、先天性心疾患

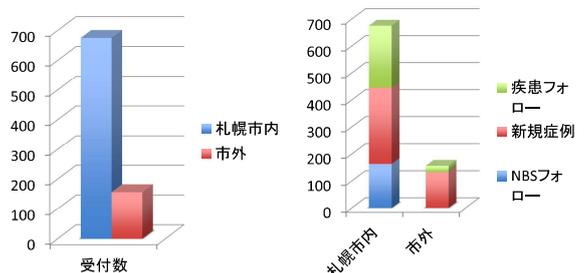
## NBS関連疾患依頼検査 (ハイリスクスクリーニング)

ろ紙血検査 (746件)

尿検査数 (328件)



## 受付数と申し込み理由



## ハイリスクスクリーニングにより 診断に至った症例

- 生後7ヶ月女児
  - 主訴
    - 直接ビリルビン高値、肝胆道系酵素上昇、脂肪肝
  - タンデムマス検査
    - Cit 44.6μM
    - Cit/AA 0.045 (Cut-off>0.025)
- 生後4ヶ月男児
  - 主訴
    - 閉塞性黄疸
  - タンデムマス検査
    - Cit 63.3μM
    - Cit/AA 0.075
  - ガラクトース
    - 26.7mg/dL
  - 尿中有機酸
    - PHPLA, PHPPA高値

シトリン欠損症

## 新指標導入後に発見されたCPT II 欠損症 の第一例

- 生後9日、男児
- 周産期歴: ss37w6d, BW3,606g, Ap9/9
- 母乳栄養
- 生後4日目に体重減少 3422g (5% 減)、その後増加
- 頭血腫のため黄疸増強
  - 光線療法 (day 3, 5, 7)
- 生後9日目にNBSでの異常判明、ただちに精査入院

## タンデムマス (生後4日目)

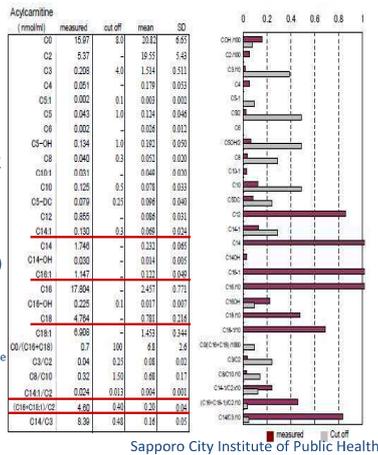
従来のカットオフ

- $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$
- $C16 > 3.0uM$

新規のカットオフ

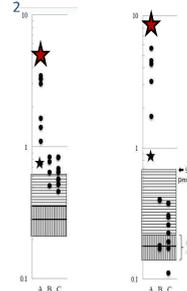
- $(C16+C18:1)/C2 > 0.40$
- $C14/C3 > 0.48$

C16	Palmitoylcarnitine
C18:1	Octadecenoylcarnitine
C14	Myristoylcarnitine
C2	Acetylcarnitine
C3	Propionylcarnitine



Sapporo City Institute of Public Health

(C16+C18:1)/C2 C14/C3



A: CPT2  
B: carrier,  
C: false positive  
★: false negative  
★: case

Tajima G et al.  
Mol Genet Metab. 2017 Nov;122(3):67-75

(C16+C18:1)/C2、C14/C3の2つの指標ともカットオフ値をはるかに上回り、既報の症例に比べても高値を示した。

## 血清アシルカルニチン 分析(生後10日)

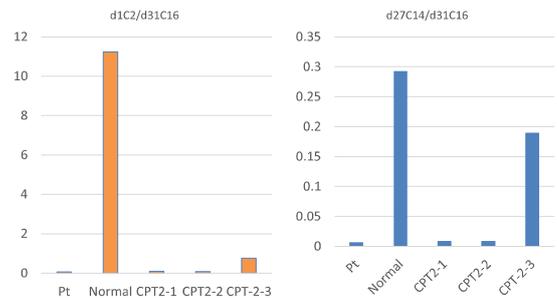
Tandem Mass Screening Promotion Association  
(Shimane University)

- C0 54.68μM(25-100)
- C16 4.00μM(-0.3)
- C18:1 2.83μM(-0.4)
- C14 0.82μM(-0.2)
- C2 15.01μM(4-60)
- C3 0.98μM(-3.5)
- (C16+C18:1)/C2 0.46(-0.36)
- C14/C3 0.84

遺伝子解析結果  
p.E174K/c.1737delC  
複合ヘテロ接合体  
酵素活性  
未検

## 脂肪酸酸化能の測定

福井大学小児科 湯浅光織先生



## 治療

- 空腹時間 3時間以内を原則
- 栄養 母乳: MCT=1:1
- 血糖測定 早朝および空腹時の測定
- 生後19日に退院し自宅で経過観察

## 札幌市・北海道での取り組み

- 連絡会議の開催
  - 自治体、精密検査医療機関、採血医療機関による会議
    - 「新生児・乳児マススクリーニング連絡会議運営要領」
    - 1年に1回開催
    - マススクリーニング事業の円滑な運営とシステムの向上。
- 追跡調査の実施(札幌市)
  - 「新生児・乳幼児マススクリーニング追跡調査実施要領」
  - 「小児慢性特定疾患治療研究事業」の医療意見書情報の確認
    - マススクリーニングが適切な治療に結びついているか
    - スクリーニング見逃し例がないか
    - 精密検査症例の各コンサルタント医に結果の確認
- マススクリーニング事業が母子保健施策として適切に機能しているかを検証

## 小児慢性特定疾病医療意見書 各疾患の申請状況

疾患名	NBS(札幌市)	NBS(札幌市外)	NBS開始以前
PKU	4	1	0
Citrin	1	1	0
PA	7	1	1
MCD	0	0	1
MCC	1	0	0
GA2	1	0	1
MCAD	1	0	0
VLCAD	1	0	1
CUD	1	0	0

## 課題

- 札幌市外の地域基幹病院でNBS精査の受け入れ窓口となる医師の専任
  - － 主治医が専修医の場合、異動後の担当者が明確にされていない
- ハイリスクスクリーニングの成果報告・周知
  - － 自治体からの財政的支援を継続する体制整備



# タンデムマス・パイロット研究 (1997~2012) で発見された患者の予後調査

沼倉 周彦<sup>1</sup>, 但馬 剛<sup>2</sup>, 小林 弘典<sup>3</sup>,  
坂本 修<sup>4</sup>, 重松 陽介<sup>5</sup>, 山口 清次<sup>3</sup>

- 山形大学医学部 小児科学講座
- 国立成育医療研究センター マスクリーニング研究室
- 島根大学医学部 小児科学講座
- 東北大学大学院 医学系研究科 発生・発達医学講座 小児病態学分野
- 福井大学医学部 小児科学講座

## TMS試験研究期

実施期間 1997 - 2012  
検査人数 1,949,987

患者数	216
有機酸代謝異常症	72
脂肪酸代謝異常症	57
アミノ酸代謝異常症 & 尿素サイクル異常症	86

(厚労科研山口班報告書, 2012)

## 目的

TMS試験研究期に検出した患者の  
長期予後を検証する

検証項目

死亡数と神経学的後遺症をきたした人数

## 方法

検出された患者を診療した  
50病院へ調査票を送付

タンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究期に発見された症例の  
臨床経過に関するアンケート調査票

記入者：氏名 \_\_\_\_\_ 記載日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
所属医療機関 \_\_\_\_\_ 診療科 \_\_\_\_\_

研究 ID		
出生年月・性別	西暦 ( ) 年 ( ) 月	<input type="checkbox"/> 男 ・ <input type="checkbox"/> 女
確定診断名		
精査・診断した医療機関	<input type="checkbox"/> 記入者の所属医療機関 <input type="checkbox"/> 他の医療機関 → 施設名・診療科 ( )	
記入者の所属医療機関での診療期間	<input type="checkbox"/> 精査時から <input type="checkbox"/> ( ) 年 ( ) 月から	<input type="checkbox"/> 現在まで <input type="checkbox"/> ( ) 年 ( ) 月まで
現在 (最終受診時) の生活状況	<input type="checkbox"/> 普通に生活 <input type="checkbox"/> 施設入所 <input type="checkbox"/> 死亡 → ( ) 歳 ( ) か月時 死亡の経緯 ( )	
転院歴がある場合	<input type="checkbox"/> 前 医・施設名・診療科 ( ) <input type="checkbox"/> 転院先：施設名・診療科 ( )	

身体発育	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> 痩せ <input type="checkbox"/> 肥満
発達状況	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 境界域 <input type="checkbox"/> 遅れあり ( 軽度 ・ 中等度 ・ 重度 ) *軽度=遅れはあるが日常生活は普通にできる 中等度=日常生活に介助が必要 重度=意思疎通困難, 独歩不能など
急性症状発症に伴う入院歴	これまでの全経過を通じて <input type="checkbox"/> なし ・ <input type="checkbox"/> あり 2016 ~ 2017 年度中に <input type="checkbox"/> なし ・ <input type="checkbox"/> あり → ( ) 回
合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 中枢神経 (発達遅滞を除く) <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 骨格筋 <input type="checkbox"/> 肝 <input type="checkbox"/> 腎 <input type="checkbox"/> その他 → 簡略に ( )
現在 (最終受診時) の治療内容	<input type="checkbox"/> 食事療法 <input type="checkbox"/> 特殊ミルク → 種類 ( ) <input type="checkbox"/> L-カルニチン <input type="checkbox"/> 他の薬剤・サプリメント (薬剤名のみ) <input type="checkbox"/> その他
自由記載欄	

\*研究班使用欄：症例整理番号 ( )

## 結果

回答いただいた病院 **37/50 (74%)**

患者数 174

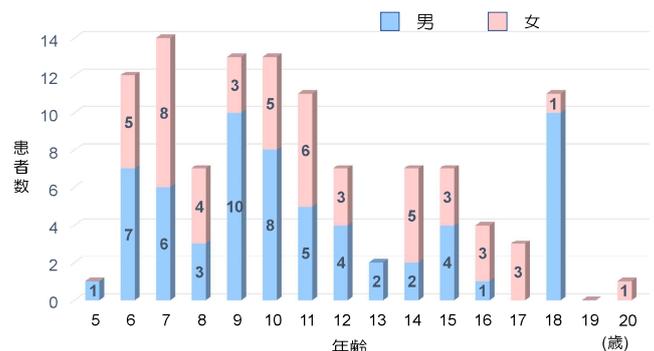
除外基準：重複例, 対象疾患外, 対象期間外

→ **104/216 (48%)** が基準合致

男：女 = 49 : 54



## 結果



n=97, 死亡7例を除く

## 有機酸代謝異常症

	n	死亡	発達遅滞
メチルマロン酸血症	5/18	3	1 (S)
プロピオン酸血症*	22/43	0	4 (B, Mi, Mo, S)**
イソ吉草酸血症	2/3	0	0
複合型カルボキシラーゼ欠損症	2/3	0	1 (Mi)
3-MCC欠損症	7/13	0	1 (Mi)
グルタル酸血症 1型	3/7	0	1 (Mo)
	41/72	3	8

B, 境界域; Mi, 軽症; Mo, 中等症; S, 重症

\* 17 of 22 例は軽症と考えられる

\*\* 境界域, 軽症, 中等症, 重症, 各1例

## 脂肪酸代謝異常症

	n	死亡	発達遅滞
CPT1欠損症	4/5	0	0
CPT2欠損症	5/7	1	1 (B)
VLCAD欠損症	10/12	1	1 (Mi)
MCAD欠損症	11/18	1	1 (B)
TFP欠損症	0/2	0	0
グルタル酸血症2型	3/6	1	2 (B, Mo)*
全身性カルニチン欠損症	3/7	0	1 (Mo)
	36/57	4	6

B, 境界域; Mi, 軽症; Mo, 中等症

\* 境界域, 中等症, 各1例

## アミノ酸代謝異常症 & 尿素サイクル異常症

	n	死亡	発達遅滞
フェニルケトン症	14/37	0	2 (B, Mi)*
メープルシロップ尿症	0/1	0	0
ホモシスチン尿症	0/3	0	0
シトルリン血症1型	3/9	0	1 (Mi)
アルギノコハク酸尿症	1/2	0	1 (Mi)
シトルリン欠損症	9/23	0	0
	27/86	0	4

B, 境界域; Mi, 軽症

\* 境界域, 軽症, 各1例

## 死亡7例

	性別	死亡時年齢	原因
メチルマロン酸血症*	F	3d	metabolic crisis
メチルマロン酸血症*	F	4d	sepsis + metabolic crisis
グルタル酸血症2型*	F	2m	sudden death
メチルマロン酸血症 *	F	5y	metabolic crisis
<b>VLCAD 欠損症</b>	<b>M</b>	<b>5y</b>	<b>sudden death</b>
CPT2 欠損症	M	3y	accident** (fire)
MCAD 欠損症	F	1y	accident** (drowning death)

\* 新生児期発症患者

\*\* 事故死の割合は日本人乳児の約50倍

## 発達遅滞

重症度	n	入院回数
重症	2	1
中等度	4	2
軽症	8	5
境界域	4	3
	18	11 (61%)

## 合併症

	性別	合併症
プロピオン酸*	F	神経学的合併症
VLCAD欠損症*	F	自閉症スペクトラム
VLCAD欠損症*	F	不登校
グルタル酸血症2型*	F	神経学的合併症, 難聴
アルギノコハク酸尿症*	M	神経学的合併症
シトルリン欠損症	F	先天性心疾患 (VSD)

\* 入院の既往のある患者

## 新生児マススクリーニング (NBS) 発見例と発症後診断例の予後比較

	本研究 NBS発見例 (1997-2012)	発症後 診断例* (2001-2012)
有機酸代謝異常症		
患者数	41	144
正常発達	30 (73%)	28 (19%)
発達遅滞	8 (20%)	76 (53%)
死亡	3 (4%)	40 (28%)
脂肪酸代謝異常症		
患者数	36	52
正常発達	26 (72%)	25 (48%)
発達遅滞	6 (17%)	13 (25%)
死亡	4 (11%)	14 (27%)

(\* 長谷川, 山口ら厚労科研報告書, 2012)

## 結語

タンデムマススクリーニングは、先天代謝異常症の生命予後と発達予後の改善に有効であるが、早期発症の重症型への改善効果は部分的である。

# スクリーニングで発見された患者の遺伝子型検索の試みとその意義

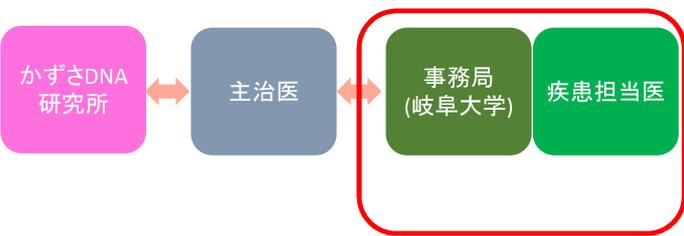
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学  
笹井英雄、深尾敏幸

## the target metabolic diseases (TMDs):

TMDs are inherited metabolic diseases which are included in newborn screening (NBS) in Japan. The number of diseases is different in each local government but all regions include the following:

- Galactosemia
- Hyperphenylalaninemia
- Maple syrup urine disease
- Homocystinuria
- Citrullinemia type 1
- Argininosuccinic aciduria
- Methylmalonic acidemia
- Propionic acidemia
- Isovaleric acidemia
- Methylcrotonylglycinuria
- 3-hydroxy-3-methylglutaric acidemia
- Multiple carboxylase deficiency
- Glutaric acidemia type 1
- MCAD deficiency
- VLCAD deficiency
- TFP deficiency
- CPT1 deficiency
- CPT2 deficiency

## Methods:



AMED 深尾班

## Methods:

- 1) AMED深尾班の班研究として、2次対象疾患を含めた遺伝子パネルを用いて疾患の遺伝子解析を行い、研究班で運用する仕組みを構築した。
- 2) 2015年5月から(<http://www.jsiem.com/>)で受付を開始し、疾患群ごとに適切なパネル担当医へ割り振ることで、主治医への専門的なアドバイスも可能となっている。

→2017年11月からは保険診療組み込んだシステムに変更。

継続する体制を整備

- 3) 日本先天代謝異常学会のレジストリシステムであるJaSMIn (Japan Registration System for Metabolic and Inherited diseases)の登録も同時に促し、症例のフォローを行う事で臨床像の追跡収集も目指している。

「遺伝子変異を同定してフォローする」

→遺伝子型に応じた臨床像、予後の調査

<http://www.jsiem.com/dna.html>

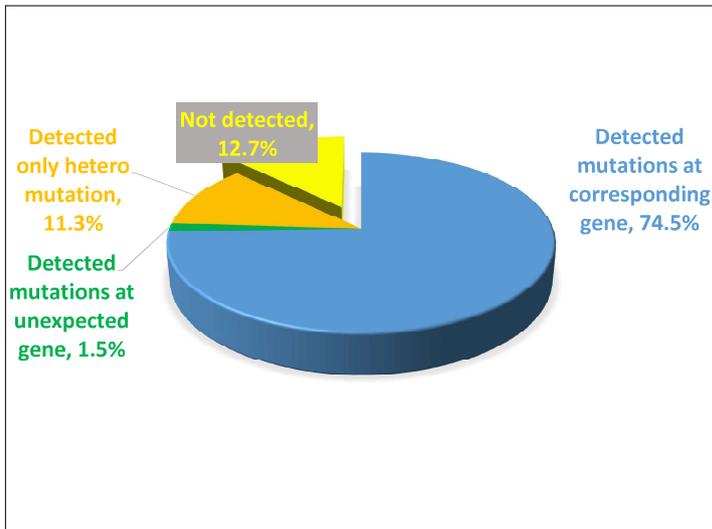
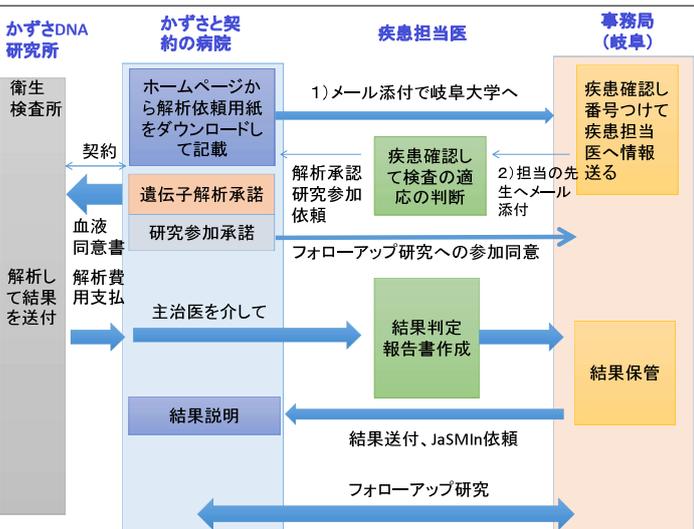
## A. 保険診療で遺伝学的検査が認められている疾患についての遺伝子診断

以下の疾患が対象になります。

フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症、シトルリン血症1型、アルギニコハク酸尿症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、グルタル酸尿症1型、イソ吉草酸血症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症(HMG-CoAリアーゼ欠損症)、マルチフルカルボキシラーゼ欠損症、3-メチルクロニルグリシン尿症、CPT-1欠損症、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、TFP (MTP) 欠損症、尿素サイクル異常症、先天性銅代謝異常症

これらの保険収載された新生児マススクリーニング対象疾患16疾患と尿素サイクル異常症、先天性銅代謝異常症の遺伝子変異解析は、保険の遺伝学的検査で臨床検査として行うことになりました。こちらについても疾患と遺伝子解析に専門的な研究者が、結果の解釈を含めた最終遺伝子診断にかかわることが望ましいこと、また新生児マススクリーニング疾患の遺伝子変異の明らかな症例の蓄積が将来の診療ガイドラインの改訂に向け重要なことと考えております。今回遺伝子検査は検査として行う訳ですが、是非我々研究班のフォローアップ研究に登録の上で遺伝学的検査をすすめていただきますようお願い致します。この点に置いて「新生児マススクリーニングで先天代謝異常症の疑いがあるお子さんをお持ちの家族の方へ」を用いてご家族に説明いただければ幸いです。

遺伝子診断依頼書 (保険診療)



Disease	Case
Hyperphenylalaninemia	18
Propionic acidemia	18
Methylcrotonylglycinuria	12
Maple syrup urine disease	11
Methylmalonic acidemia	10
MCAD deficiency	9
VLCAD deficiency	8
OTO deficiency	7
Homocystinuria	4
Multiple carboxylase deficiency	2
Citrullinaemia type 1	2
CPT1 deficiency	2
Carbamoylphosphate synthetase deficiency	1
Urea Cycle Disease	1
Argininosuccinic aciduria	1
HMG-CoA lyase deficiency	0
Trifunctional protein deficiency	0
Glutaric acidemia type 1	0
N-acetylglutamate synthetase deficiency	0
Isovaleric acidemia	0
Total	106

Disease	cases
Glutaric acidemia type 2	7
Systemic primary carnitine deficiency	5
Galactosemia	5
CPT2 deficiency	1
GSD	1
HSD10 disease	0
Methylglutaconic aciduria	0
$\beta$ ketothiolase deficiency	0
CACT deficiency	0
Citrin deficiency	0
Total	19

フォローアップ (受付ID )

病歴名	
主治医名	
主治医連絡先 電話	
主治医連絡先 メール	
生年月日西暦 (DDMMYY)	
(例 23/02/2015)	
性別	
病歴	
臨床診断	
遺伝子診断	
発達	
最近の検査所見	わかれば DQ( オ ヶ月) IQ( オ ヶ月)
この2年間の経過	
脳MRI	
心電図 心エコー	
その他の特殊検査	

調査内容  
 発達  
 最近の検査所見  
 この2年間の経過  
 脳MRI  
 心電図、心エコー  
 そのほかの特殊検査

※太線で囲まれた部分の入力をお願いします  
 受付IDは事務用の定めたもので、患者IDとは異なります  
 岐阜大学附属病院へ送る前に、患者情報の一致を確認してください

Gene: PCCB (プロピオン酸血症)

受付番号	変異の同定された遺伝子	アレル1	アレル2
2016001	PCCB	Y435C	Y435C
2016019	PCCB	Y435C	T428I
2016033	PCCB	Y435C	Y435C
2016049	PCCB	Y206C	K414R
2016050	PCCB	R376C	検出なし
2016051	PCCB	I430L	Y435C
2016071	PCCB	Y435C	Y435C
2016087	PCCB	Y435C	Y435C
2016092	PCCB	c.655-2A>G	Y435C
2016093	PCCB	Y435C	G437C
2016104	PCCB	Y435C	Y435C
2016106	PCCB	Y435C	T428I
2015014	PCCB	T428I	Y435C
2015016	PCCB	Y435C	Y435C
2015020	PCCB	Y435C	Y435C
2015021	PCCB	Y435C	Y435C
2015039	PCCB	C255V	Y435C
2015040			
2015052			
2015057			
2015064	PCCB	Y435C	R499*

genotype-phenotype correlation

\* genotype-phenotype correlation 情報の蓄積

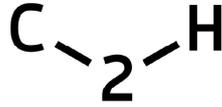
→ アンケート調査、臨床像の追跡

この研究が今後も継続的な事業となることでデータ蓄積がすすみ、遺伝子変異によって同一疾患であってもその診療ガイドラインを個別化できる。

# マスクリーニングで発見された患者のQOL測定について

2019/02/08

国立保健医療科学院  
保健医療経済評価研究センター  
センター長 福田敬  
研究員 此村恵子



## スクリーニングの効果とは

- スクリーニングの普及によって診断を受ける患者、早期発見される患者が増加
- 早期発見・早期治療により合併症の予防や、死亡が減少
- スクリーニングの導入によって患者が元気で満足した人生をおくることが可能になったということも重要

➡ Quality of Life(QOL)によって測ることができる

## QOLとは

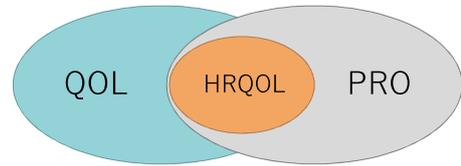
人の身体的、心理的、社会的、経済的な状態すべてを考慮し、これを測るための指標である。

人が日々の生活に満足しているか、自分らしく生活を送っているかということを測定しようとしている。

## QOLの尺度の分類

患者報告アウトカム (PRO, Patient reported outcome)

- Symptom scale: 自覚症状等を患者に聞くための尺度
- 健康関連QOL (HRQOL, Health related quality of life)



## 健康関連QOLの種類

分類	小分類	尺度の例	次元
プロフィール型尺度	包括的尺度	WHOQOL, SF-36など	多次元
	疾患特異的尺度	EORTC QLQ(がん), SIS(脳卒中)など	
選好に基づく尺度	直接法	SG, TTO	単次元
	間接法	EQ-5D, SF-6D, HUI	

WHOQOL: The World Health Organization Quality of Life, SF-36: (MOS 36-Item Short-Form Health Survey), EORTC QLQ: (The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30), SIS: Stroke Impact Scale, SG: Standard Gamble, TTO: Time Trade Off, EQ-5D: EuroQol 5 Dimension, SF-6D: Short-Form Six-Dimension, HUI: Health Utilities Index

## プロフィール型尺度の例 SF-36

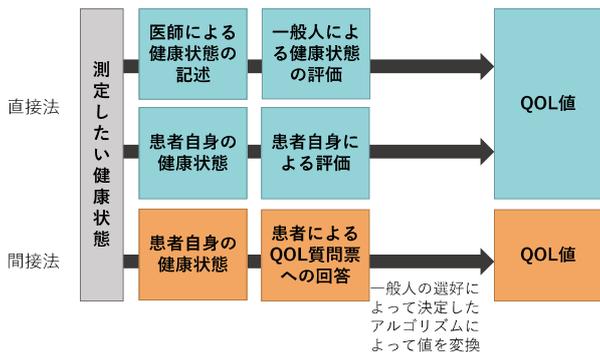
36の質問で構成され、以下の8つの構成概念を測定することでQOLを求める:

身体機能, 日常役割機能 (身体), 体の痛み, 全体的健康感, 活力, 社会生活機能, 日常役割機能 (精神), 心の健康

それぞれの項目において0~100点で評価し、特定のアルゴリズムでスコアを変換することによって、国民標準値と比較することが可能になる

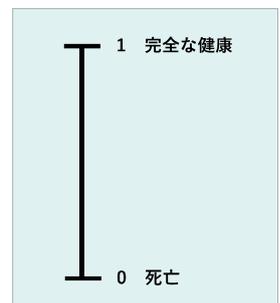
### あなたの健康について

## 選好に基づく尺度 直接法と間接法



## 選好に基づく尺度によるQOL値推移の例

選好に基づく尺度では、QOL値は0-1の間で表現される。このQOL値は効用値と呼ばれることがある。



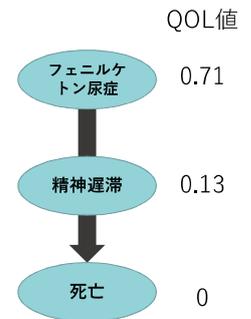
### QOLを測定する意義

- 臨床試験のアウトカム指標とすることができる
- 重症度や状態別に収集することによって、合併症を防ぐことのメリットを数値で表すことができる

### QOL値を利用している研究①

タイで実施された、タンデムマススクリーニングをガスリー法と比較した費用対効果評価研究

各健康状態をQOL値で表している



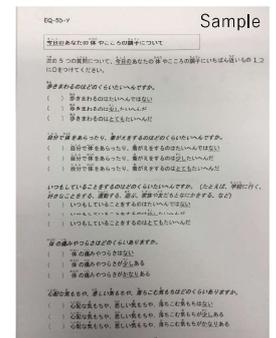
Thiboonboon K, et al. An economic evaluation of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry in Thailand. PLoS One, 2015 Aug 10;10(8):e0134782. doi: 10.1371/journal.pone.0134782. eCollection 2015.

### QOLを利用している研究①

タイにおけるタンデムマススクリーニングは費用対効果に優れているとは言えないが、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症等の疾患については早期発見によるメリットが大きいことが示されたと結論づけている

### 選好に基づく尺度・間接法におけるQOL測定用ツール例

- EQ-5D-Y(8-15歳, 5問3択)
- EQ-5D-3L (16歳以上, 5問3択)
- EQ-5D-5L (16歳以上, 5問5択)
- 1990年にイギリスEuroQolで発表され、その妥当性が検証されている
- 日本語版が正式に承認を受けている
- 本人の回答が難しい場合は代理人の回答が可能



### 調査方法

アンケート調査を実施する

- 患者本人（難しい場合は代理人）保護者にアンケートの趣旨を説明し、回答をお願いする
- アンケートの回収方法は、外来で待っている間、郵送での返送等

### QOLを利用している研究②

術後乳がん患者における術後補助化学療法レジメンの効果としてQOLを調査したランダム化比較試験

- 4つの化学療法群にランダムに割り付けられた患者はレジメンを開始してから複数時点でEQ-5D-3Lを利用しQOL値を測定した
- QOL値はドセタキセル群において他群よりも有意に低下していた

Shiroiwa T, et al. Comparison of EQ-5D scores among anthracycline-containing regimens followed by taxane and taxane-only regimens for node-positive breast cancer patients after surgery; the N-SAS BC 02 trial. Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5):746-51. doi: 10.1016/j.jval.2011.01.007. Epub 2011 Jun 2.

### QOLデータベース

- 国内で報告されているQOL（効用値のみ）を収集し、検索可能としているデータベース
- 新潟医療福祉大学 医療経済・QOL研究センターで管理されている
- 疾患や測定法などにより検索が可能
- 測定方法やQOL値の一覧表示が可能



### まとめ

QOLを測定することによって患者の総合的な健康状態を調査することができる

マススクリーニングで発見された患者のQOL測定を行うことによって、マススクリーニング導入によるメリットを評価することができる

## 第2回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議

平成31年2月8日 於：東京 AP品川



公衆衛生協会 北川定謙先生のごあいさつ

